

(51) Internationale Patentklassifikation⁶ : C07C 29/143, 33/20		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/22415
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. Mai 1998 (28.05.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/06479		(81) Bestimmungsstaaten: CA, IL, JP, KR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 20. November 1997 (20.11.97)		Waidmannstrasse 7-9, D-60596 Frankfurt (DE). BOLM, Carsten [DE/DE]; Nizzaallee 44, D-52072 Aachen (DE). DERRIEN, Nadine [FR/GB]; Flat 2, 17 Norwich Road, Liverpool L15 9HL (GB).	
(30) Prioritätsdaten: 196 47 892.8 20. November 1996 (20.11.96) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(71) Anmelder (nur für AT BE CA CH DE DK ES FI FR GB GR IE IL IT JP KR LU MC NL PT SE): DEGUSSA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Weissfrauenstrasse 9, D-60311 Frankfurt (DE).			
(71) Anmelder (nur für AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT JP LU MC NL PT SE): FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GMBH [DE/DE]; D-52425 Jülich (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GIFFELS, Guido [DE/DE]; Marienburgstrasse 26, D-53757 St. Augustin (DE). FELDER, Marcel [CH/DE]; Ulimenweg 5 a, D-52428 Jülich (DE). KRAGL, Udo [DE/DE]; Artilleriestrasse 48, D-52428 Jülich (DE). WANDREY, Christian [DE/DE]; Wolfshovener Strasse 139, D-52428 Jülich (DE). DRAUZ, Karlheinz [DE/DE]; Zur Marienruhe 13, D-63579 Freigericht (DE). BOMMARIUS, Andreas [DE/DE];			
(54) Title: ENANTIOSELECTIVE CATALYTIC REDUCTION OF KETONES			
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR KATALYTISCHEN, ENANTIOSELEKTIVEN REDUKTION VON KETONEN			
(57) Abstract			
Disclosed is a method of enantioselective catalytic reduction of ketones to chiral alcohols. So far, this reaction was made in batches. Expanding the catalyst by means of a polymer allows for a substantially continuous reaction to be obtained in a membrane reactor. The catalyst service life is significantly extended as compared with prior art.			
(57) Zusammenfassung			
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur katalytischen, enantioselektiven Reduktion von Ketonen zu chiralen Alkoholen. Bisher wurde diese Reaktion batchweise durchgeführt. Dadurch, daß man den eingesetzten Katalysator mittels eines Polymers vergrößert, gelingt es, die Reaktion quasi kontinuierlich in einem Membranreaktor durchzuführen. Gegenüber dem Stand der Technik erhöht sich dabei auch die Standzeit des Katalysators dramatisch.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Korea	PT	Portugal		
CN	China	KR	Republik Korea	RO	Rumänien		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SG	Singapur		
EE	Estland	LR	Liberia				

**Verfahren zur katalytischen, enantioselektiven
Reduktion von Ketonen**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur katalytischen, 5 enantioselektiven Reduktion von Ketonen zu chiralen Alkoholen.

Chirale Alkohole sind beispielsweise wichtige Intermediate in der pharmazeutischen Industrie. Es besteht daher ein großes Interesse an Verfahren, die diese Verbindungen in 10 hoher optischer Reinheit zur Verfügung stellen. Dabei sind insbesondere katalytische Verfahren vorteilhaft, da mit einer geringen Menge des in der Regel kostspieligen chiralen Auxiliars ein Vielfaches an chiralem Produkt produziert werden kann.

15 Ein Verfahren dieser Art ist beispielsweise die Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion von Ketonen zu chiralen Alkoholen mit Boranen, wie z. B. Boran-Dimethylsulfid-Komplex oder Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (vgl. z. B. Wallbaum, S. und Martens, J., in: *Tetrahedron Asymmetrie* 3, 1992, 1475-1508). Die Reaktion ist in Figur 1 20 wiedergegeben. Diese Methode liefert die chiralen Alkohole in guten bis sehr guten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen (= *enantiomeric excess = ee*). Auf diese Weise konnte eine Reihe pharmazeutisch relevanter 25 Verbindungen hergestellt werden.

Üblicherweise wird jedoch zur Erzielung eines optimalen Enantiomerenüberschusses etwa 5 bis 10 mol-% des Katalysators (bezogen auf Keton) benötigt. Eine Minimierung der Katalysatorkosten kann deshalb einen entscheidenden 30 Beitrag zur Wirtschaftlichkeit des Verfahrens leisten.

Es wurden daher bereits vielfache Versuche unternommen, die Zyklenzahl (mol Produkt pro mol verbrauchtem Katalysator) zu erhöhen. So wurden beispielsweise die als Katalysatoren

eingesetzten Oxazaborolidine an unlöslichen Trägern immobilisiert. Diese heterogenen Oxazaborolidine wurden durch Ankopplung des verwendeten chiralen Aminoalkohol-Liganden an ein quervernetztes Polystyrolharz mit

5 Boronsäuregruppen erhalten (Franot et al., in: *Tetrahedron Asymmetry* 6, 1995, 2755-2766). Der so erhaltene heterogenisierte Katalysator kann nach der Reaktion abfiltriert und erneut eingesetzt werden. Bereits bei der Durchführung des dritten Reaktionszyklus sinkt der

10 erreichte Enantiomerenüberschuß unter 80 % ab, so daß ein weiterer Einsatz des Katalysators nicht mehr sinnvoll ist. Daher konnte auf diese Weise die Zyklenzahl nur geringfügig von 10 (entsprechend 10 mol-% Katalysator) auf 20 bis 30 erhöht werden.

15 Der vorliegenden Erfindung lag daher das technische Problem zugrunde, ein Verfahren bereitzustellen, das eine effektive Ausnutzung des chiralen Katalysators ermöglicht.

Dieses Problem wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß die katalytische, enantioselektive Reduktion von Ketonen zu

20 chiralen Alkoholen mit einem molekulargewichtsvergrößerten Katalysator in einem Membranreaktor durchgeführt wird. Mit diesem erfindungsgemäßen Verfahren gelingt es überraschenderweise, die Zyklenzahlen um den Faktor 12 auf ≥ 120 zu steigern, und zwar ohne Verlust der

25 Enantioselektivität des eingesetzten Katalysators. Zudem liefert dieses Verfahren die chiralen Alkohole in Enantiomerenüberschüssen von ≥ 90 % ee. Die Rückhaltung bzw. Abtrennung des löslichen Katalysators durch eine Membran, wie beispielsweise eine Ultra- oder

30 Nanofiltrationsmembran, hat zudem den Vorteil, daß die Reaktion in homogener Lösung ohne Stofftransportlimitierung abläuft.

Als Katalysator wird insbesondere ein chirales Oxazaborolidin eingesetzt. Als Katalysatoren sind aber auch

35 Übergangsmetallverbindungen, wie z. B. Titanate,

einsetzbar, die dann über die chiralen Liganden, beispielsweise Diol-Liganden, an die zur Molekulargewichtsvergrößerung verwendete Verbindung angekoppelt werden können.

- 5 Das erfindungsgemäß bevorzugte Oxazaborolidin weist 2 mögliche Stellen für eine Molekulargewichtsvergrößerung auf: Es kann eine Ankopplung dieser Substanz an die zur Molekulargewichtsvergrößerung verwendete Verbindung über einen Aminoalkohol oder eine Boronsäure erfolgen.
- 10 Erfindungsgemäß ist das Oxazaborolidin vorzugsweise über den chiralen Aminoalkohol an die zur Molekulargewichtsvergrößerung verwendete Verbindung angekoppelt.

Als Liganden kommen prinzipiell alle chiralen Aminoalkohole in Frage, die eine (weitere) funktionelle Gruppe besitzen, die eine Anbindung ermöglicht, insbesondere aber Tyrosinol- oder Hydroxyprolinederivate. Speziell Diphenyltyrosinol und Diphenylhydroxyprolinol (Figur 2) erzielen sehr gute Ergebnisse.

- 20 Zur Molekulargewichtsvergrößerung wird vorzugsweise ein Polymer, insbesondere ein Polystyrol oder Polysiloxan, eingesetzt, eine Molekulargewichtsvergrößerung der Katalysatoren bzw. ihrer Vorstufen kann aber auch durch die Ankopplung der entsprechenden Verbindungen beispielsweise an Dendrimere erreicht werden. Die Ankopplung erfolgt, indem ein Ligand über eine zur Katalyse nicht benötigte funktionelle Gruppe an ein fertiges Poly- oder Dendrimer gebunden wird. Alternativ kann der Ligand auch mit einer polymerisierbaren Funktionalität versehen und mit einem 25 anderen Monomer copolymerisiert werden.
- 30

Die an der erfindungsgemäßen katalytischen, enantioselektiven Reduktion von Ketonen beteiligten Substanzen sollten möglichst in organischen Lösungsmitteln homogen löslich sein.

Aus den chiralen Aminoalkoholen bildet sich in Gegenwart des (zur Reduktion verwendeten) Borans ("BH₃") unter Abspaltung von zwei Äquivalenten Wasserstoff der aktive Oxazaborolidinkatalysator. Dieses kann *in situ* im Reaktor 5 erfolgen oder vor dem Einspülen des Katalysators in den Reaktor separat erfolgen.

Auch die Reaktion der Aminoalkohol-Liganden mit verschiedenen Boronsäuren oder Boronsäurederivaten kann zur Darstellung von Oxazaborolidinen herangezogen werden. Die 10 molekulargewichtsvergrößerten Katalysatoren werden dann in einem geeigneten Membranreaktor zur kontinuierlich betriebenen enantioselektiven Reduktion prochiraler Ketone eingesetzt.

Das Fließschema eines solchen Reaktoraufbaus ist in Figur 3 15 wiedergegeben. Die beiden Edukte, das Boran sowie das Keton, werden - gelöst in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, insbesondere Toluol oder Tetrahydrofuran (THF) - aus unter Schutzgas zum Ausschluß von Sauerstoff und Luftfeuchtigkeit stehenden Vorratsbehältern jeweils 20 über eine Pumpe in den Membranreaktor gepumpt. Dieser besteht beispielsweise aus einer Rührzelle, die mit einer lösungsmittelstabilen Ultra- oder Nanofiltrationsmembran (Flachmembran) ausgerüstet ist. Es ist aber auch eine Verwendung von Hohlfasermodulen möglich. Am Reaktoraustritt 25 wird die Reaktionslösung (über ein T-Stück) mit Methanol gequenstet, um den entstandenen chiralen Alkohol in Freiheit zu setzen und evtl. überschüssiges Boran zu vernichten.

Ein derartiger Reaktor kann über mehrere Tage, d. h. über 30 lange Verweilzeiten, stabil betrieben werden. Ein beispielhafter Reaktorlauf ist in Figur 4 dargestellt. Es werden nach dem erfindungsgemäßen Verfahren sehr hohe Umsätze und Enantiomerenüberschüsse erreicht. Damit wird eine hohe Raum-Zeit-Ausbeute erzielt, welche ein wichtiges 35 Kriterium für die Wirtschaftlichkeit eines Verfahrens ist.

Im Vergleich zur Verwendung freier - oder auch heterogenisierter - Katalysatoren im Satzreaktor entfällt durch die kontinuierliche Betriebsweise auch ein großer Teil der Rüstzeit. Außerdem wird die in einem vergleichbaren Satzreaktor anfallende große Menge boranhaltiger Reaktionslösung und das damit verbundene Gefahrenpotential vermieden.

Die Aufarbeitung der Produktlösung ist gegenüber einer üblichen Produktion im Satzreaktor ebenfalls deutlich vereinfacht, da der Katalysator nicht mehr abgetrennt werden muß. Die Entfernung überschüssigen Borans gelingt auf einfachem Wege: Entweder kann es nach dem Methanol-Quenching als Borsäuretrimethylester abdestilliert werden, oder es ist nach wässriger Aufarbeitung als Borsäure leicht einer alkalischen Extraktion zugänglich. Durch die hohen Umsätze - d. h. durch eine annähernd quantitative Umwandlung des Ketons in den Alkohol und Vermeiden des Auftretens von Nebenprodukten - wird auch eine Aufreinigung des Rohproduktes vereinfacht, wenn nicht sogar überflüssig.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren kann eine Vielzahl von Ketonen auf wirtschaftliche Weise in die chiralen Alkohole überführt werden. Durch die Verwendung der molekulargewichtsvergrößerten, homogenlöslichen Oxazaborolidine kann die Zyklenzahl dieser Katalysatoren deutlich gesteigert werden, ohne daß - wie bei anderen Verfahren - eine Einbuße in der Enantioselektivität hingenommen werden muß. Vielmehr werden überraschenderweise zum Teil sogar bessere Enantioselektivitäten beobachtet, als mit vergleichbaren freien Katalysatoren im Satzreaktor.

Nachfolgend wird die Erfindung anhand von Beispielen näher erläutert.

Ausführungsbeispiel:**Darstellung von polymervergrößertem α,α -Diphenyltyrosinol:**

Zu einer Lösung von 860 mmol Phenylmagnesiumbromid, hergestellt aus 22 g Magnesium und 90 ml Brombenzol, in 5 900 ml Tetrahydrofuran (THF) werden bei 0 °C portionsweise 21 g Tyrosinethylesterhydrochlorid (85 mmol) gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase 4x mit 10 Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Zweimaliges Umkristallisieren aus Ethanol ergibt 17 g (S)-2-Amino-3-(4-hydroxyphenyl)-1,1-diphenylpropan-1-ol (= α,α -Diphenyltyrosinol, 62 % 15 Ausbeute). Dieses wird in Dimethylformamid mit einem Äquivalent Natriumhydrid versetzt und nach Abklingen der H₂-Entwicklung (ca. 1 Std.) mit einer äquimolaren Menge Vinylbenzylchlorid umgesetzt. Nachdem 5 Std. bei 20 Raumtemperatur gerührt wurde, wird die Reaktionslösung auf einen Überschuß Wasser gegossen, der weiße Niederschlag abfiltriert und das Produkt aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält (S)-2-Amino-3-(4-(vinylphenylmethoxy)-1,1-diphenylpropan-1-ol in etwa 45 % Ausbeute.

13 g dieses Monomers (29,9 mmol) werden mit 5 Äquivalenten 25 frisch destilliertem Styrol (150 mmol) unter Verwendung von 275 mg Azobisisobutyronitril als Radikalstarter in 220 ml Toluol copolymerisiert. Die Mischung wird 50 Stunden bei 60 °C unter Argon gerührt. Dann wird das Polymer in 30 Methanol präzipitiert. Man erhält 15,1 g Polymer, entsprechend 53 % Ausbeute. Die Molmasse beträgt laut Gelpermeationschromatographie 13 800 (Zahlenmittel).

Durchführung einer kontinuierlichen Reduktion im
Membranreaktor:

Die Reaktoranordnung für die kontinuierliche
enantioselektive Reduktion entspricht dem Schema in

5 Figur 3. Als Vorlagegefäße dienen laborübliche
Dreihalskolben, die unter Schutzgas gesetzt werden. Für die
Leitungen werden Teflonschläuche verwendet. Als Pumpen
kommen Pharmacia P-500 Wechselkolbenpumpen zum Einsatz. Der
Membranreaktor besteht aus einer Polypropylen-
10 Flachmembranzelle mit 10 ml Reaktionsvolumen, die von einem
Magnetrührer gerührt wird. Er wird mit einer
lösungsmittelstabilen Nanofiltrationsmembran MPF 50 der
Firma Membrane Products ausgerüstet.

Pumpen und Reaktor werden mit absolutiertem (wasserfreiem)

15 THF gespült. Anschließend wird über eine der Pumpen
0,5 mmol des polymergebundenen Liganden (entsprechend
50 mol-% Katalysator) - in THF gelöst - in den
Membranreaktor eingespült. Nun wird der Reaktor für 1 bis
2 Stunden mit einer Lösung von Boran-Dimethylsulfid
20 ($\text{BH}_3\text{-SMe}_2$) in THF gespült (200 mmol/L, 10-20 ml/Std.).
Dabei bildet sich aus dem im Membranreaktor
zurückgehaltenen Aminoalkohol das Oxazaborolidin.

Dann wird über die zweite Pumpe eine Lösung von 200 mmol/L
Acetophenon in THF in den Reaktor dosiert. Die Flüsse

25 beider Pumpen werden auf 5 ml/Std. eingestellt. Damit
beträgt die Verweilzeit $\tau = 1$ Std. und die
Anfangskonzentration an Keton und Boran je 100 mmol/L. Über
das T-Stück am Reaktorausgang wird mit 4 ml/Std. Methanol
gequencht. Der Reaktorauslauf wird in einem
30 Fraktionssammler aufgefangen. Umsatz und ee werden
gaschromatographisch bestimmt. Ein entsprechender
Reaktorlauf ist in Figur 4 wiedergegeben. Es zeigte sich,
daß der Reaktor über einen langen Zeitraum stabil betrieben
werden kann und Umsätze bis zu 100 % erreicht werden. Zudem

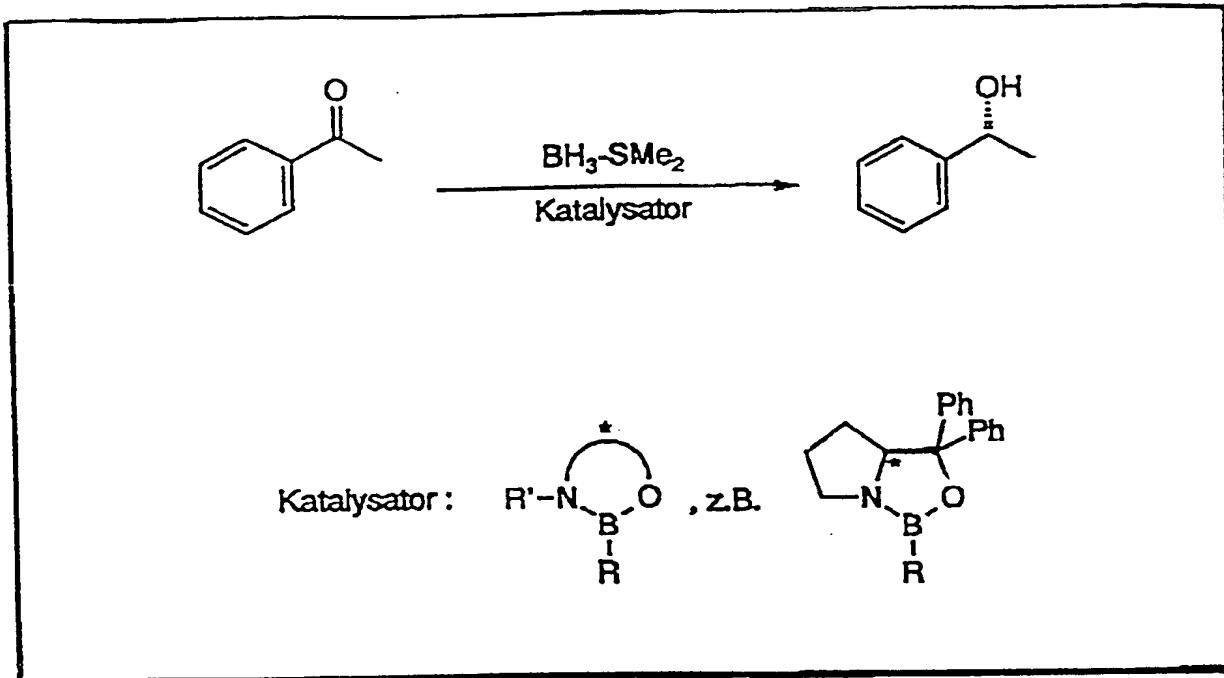
liefert das erfindungsgemäße Verfahren die angestrebten Enantiomerenüberschüsse von $\geq 90\%$ ee.

Patentansprüche

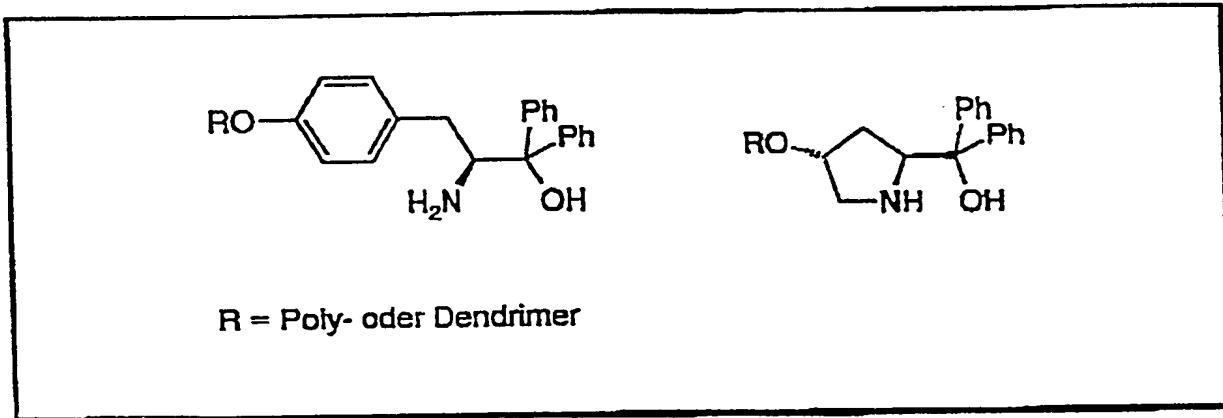
1. Verfahren zur katalytischen, enantioselektiven Reduktion von Ketonen zu chiralen Alkoholen, dadurch gekennzeichnet,
5 daß die Reaktion mit einem molekulargewichtsvergrößerten Katalysator in einem Membranreaktor durchgeführt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
10 daß als molekulargewichtsvergrößerter Katalysator ein chirales Oxazaborolidin eingesetzt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
daß das Oxazaborolidin über den chiralen Aminoalkohol
15 an die zur Molekulargewichtsvergrößerung verwendete Verbindung angekoppelt ist.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet,
daß das Oxazaborolidin über ein Tyrosinol- oder
20 Hydroxyprolinderivat an die zur Molekulargewichtsvergrößerung verwendete Verbindung angekoppelt ist.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet,
25 daß als Tyrosinol- bzw. Hydroxyprolinderivat Diphenyltyrosinol bzw. Diphenylhydroxyprolinol eingesetzt wird.
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet,
30 daß ein Polymer zur Molekulargewichtsvergrößerung eingesetzt wird.

7. Verfahren nach Anspruch 6,
dadurch gekennzeichnet,
daß ein Polystyrol oder Polysiloxan zur
Molekulargewichtsvergrößerung eingesetzt wird.

Figur 1

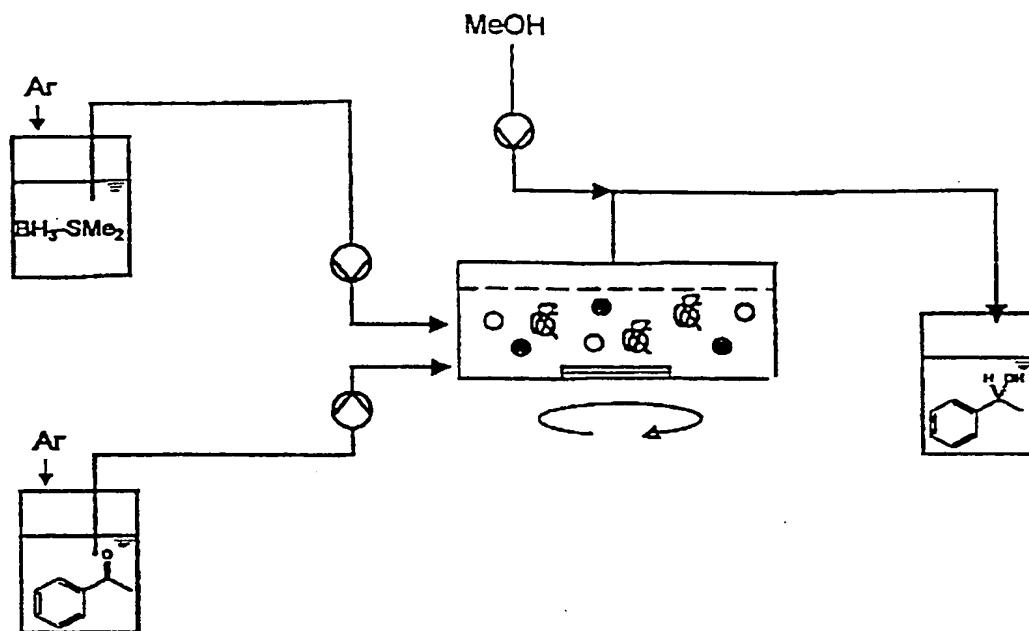


Figur 2

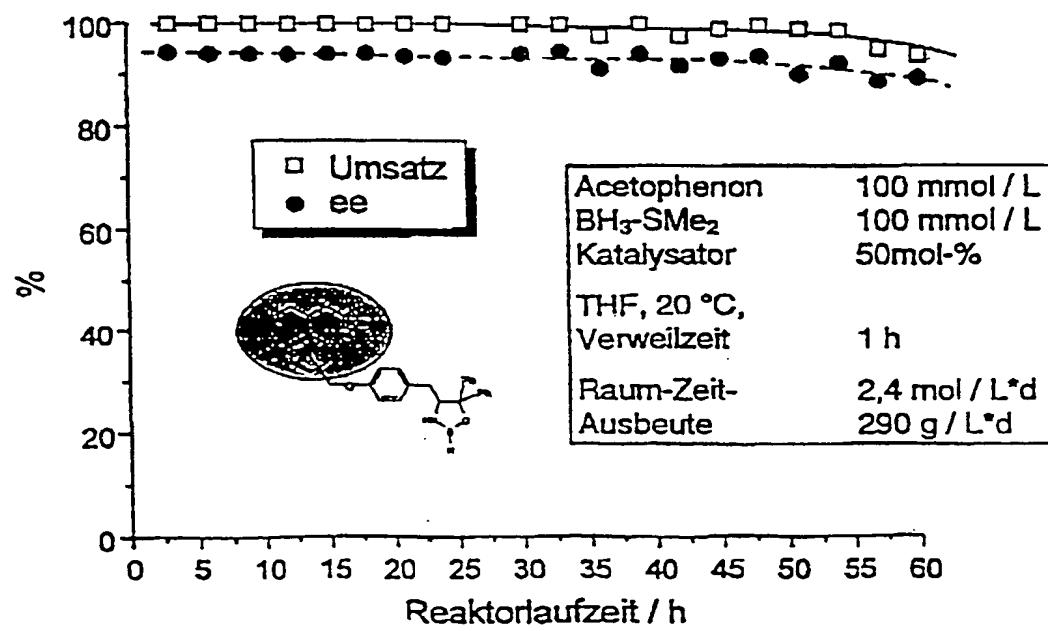


2/2

Figur 3



Figur 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/06479

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07C29/143 C07C33/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FRANOT C ET AL: "A Polymer-Bound Oxazaborolidine Catalyst: Enantioselective Borane Reductions of Ketones" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, vol. 11, no. 6, November 1995, page 2755-2766 XP004047982 cited in the application ---	1
P, X	FELDER M ET AL: "A polymer-enlarged homogeneously soluble oxazaborolidine catalyst for the asymmetric reduction of ketones by borane" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, vol. 12, no. 8, 27 June 1997, page 1975-1977 XP004081466 see the whole document -----	1-7

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 April 1998	23/04/1998
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer English, R

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06479

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07C29/143 C07C33/20

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	FRANOT C ET AL: "A Polymer-Bound Oxazaborolidine Catalyst: Enantioselective Borane Reductions of Ketones" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, Bd. 11, Nr. 6, November 1995, Seite 2755-2766 XP004047982 in der Anmeldung erwähnt ----	1
P, X	FELDER M ET AL: "A polymer-enlarged homogeneously soluble oxazaborolidine catalyst for the asymmetric reduction of ketones by borane" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, Bd. 12, Nr. 8, 27.Juni 1997, Seite 1975-1977 XP004081466 siehe das ganze Dokument -----	1-7

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

" Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"S" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17. April 1998

23/04/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

English, R